

10/509336

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/084542 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/495, 45/00, A61P 25/00, 25/02, 25/04, 25/14, 43/00, C07D 295/22

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04257

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 3 日 (03.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-108552 2002 年 4 月 10 日 (10.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢 薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府 大阪市 中央区 道修町 3 丁目 4 番 7 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 松田 敏夫 (MATSUDA, Toshio) [JP/JP]; 〒566-0011 大阪府 摂津市 千里丘東 1-1 3-1 1-6 0 5 Osaka (JP). 馬場 明道 (BABA, Akemichi) [JP/JP]; 〒662-0825 兵庫県 西宮市 門戸荘 1 7-1 2-1 3 0 5 Hyogo (JP). 小山 豊 (KOYAMA, Yutaka) [JP/JP]; 〒565-0824 大阪府 吹田市 山田西 1-2 3-A 1 3-9 0 3 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

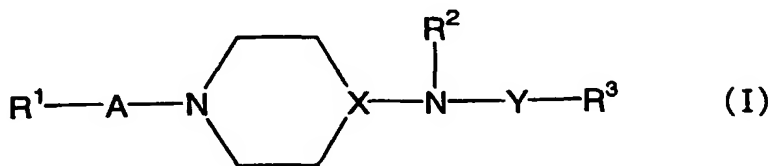
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NEUROTROPHIC FACTOR PRODUCTION ACCELERATOR

(54) 発明の名称: 神経栄養因子産生促進剤



substituted by a halogen; R² represents hydrogen or lower alkyl; R³ represents a cyclo(lower)alkyl, aryl, or ar(lower)alkyl group which has been optionally substituted by a halogen; A represents -CO-, -SO₂-, or lower alkylene; X represents nitrogen or CH; and Y represents -CO-, -SO₂-, or -CONH- or a salt, prodrug, or solvate of the compound. The neurotrophic factor production accelerator is useful for the prevention of and/or treatments for motor nerve and peripheral nerve diseases.

(57) Abstract: A neurotrophic factor production accelerator which contains as an active ingredient a compound represented by the following formula (I): (I) [wherein R¹ represents a lower alkyl, aryl, ar(lower)alkoxy, or heterocyclic group which has been optionally

[続葉有]

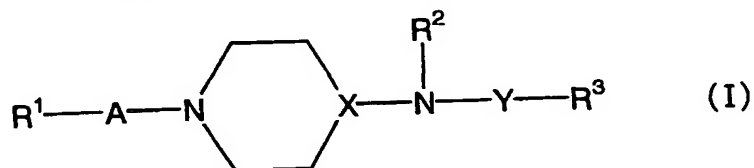
BEST AVAILABLE COPY

WO 03/084542 A1



(57) 要約:

本発明は、以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、 X はNまたはCHであり、 Y は—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子産生促進剤に関する。本発明によれば、運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療に有用な神経栄養因子産生促進剤が提供される。

明細書

神経栄養因子産生促進剤

技術分野

本発明は、神経栄養因子産生促進剤に関する。本発明はまた、神経栄養因子産
5 生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神
経系疾患予防・治療剤に関する。

背景技術

神経栄養因子（neurotrophic factor）は、神経細胞の分化、生存、機能維持およ
び濃度勾配に従う神経突起の伸長等に関与する内因性の因子であり、グリア細胞
10 由来神経栄養因子（以下、G D N Fとも言う。）、神経成長因子（以下、N G F
ともいう。）、脳由来神経栄養因子（以下、B D N Fとも言う。）、毛様体神経
栄養因子（以下、C N T Fとも言う。）、ニューロトロフィン-3（以下、N T
- 3とも言う。）、インスリン様成長因子（以下、I G Fともいう。）、線維芽
細胞増殖因子（以下、F G Fともいう。）等が知られている。神経栄養因子は、
15 障害された神経細胞の保護や、障害後の神経系の再生過程を促すことが知られて
いる。従って、神経障害時に神経栄養因子を投与することは運動神経系および末
梢神経系疾患の予防または治療に極めて有効である。

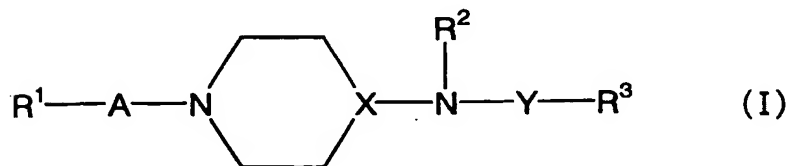
しかしながら、神経栄養因子は高分子量のタンパク質であり、腸管吸収性が悪
く、経口投与では十分な効果が期待できない。従って、静脈注射等の投与が必要
20 となり、患者への負担が大きい。また、生体内での代謝安定性も悪く、十分な効
果が期待できない場合が多いと考えられる。さらに、神経栄養因子の大量調製も
困難である。このように神経栄養因子自体を治療に用いることは問題が多く、一
般的には困難である。

発明の開示

25 本発明者等は、神経栄養因子に代わるものとして、神経栄養因子産生を促進さ
せる物質に着目した。即ち、本発明は、神経栄養因子産生促進剤を提供すること
を目的とする。また、本発明は、神経栄養因子産生促進剤の医薬としての用途を
提供することを目的とする。

本発明者らは上記課題を鑑み鋭意研究した結果、神経栄養因子産生を促進させる物質を見出すと共に、神経栄養因子産生を促進する物質の用途を見出すことによって、本発明を完成するに至った。ここで、産生を促進させる因子としては、特にGDNFが好ましい。すなわち、本発明は、以下の通りである。

5 (1) 以下の式 (I) :

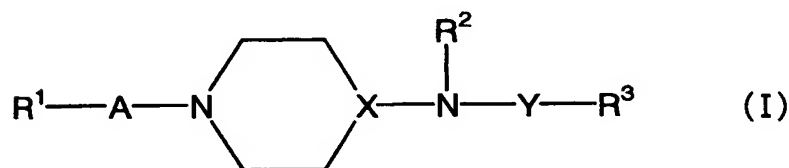


〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

で表される化合物〔以下、化合物 (I) ともいう〕、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子産生促進剤。

15 (2) 前記式 (I) で表される化合物が、N—（4—アセチル—1—ピペラジニル）—p—フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (1) 記載の促進剤。

(3) 以下の式 (I) :



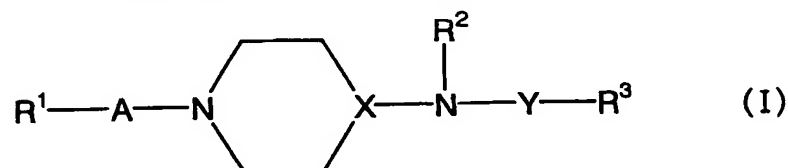
〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、神経栄養因子産生を促進する方法。

(4) 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (3) 記載の神経栄養

5 因子産生を促進する方法。

(5) 神経栄養因子産生促進剤製造のための、以下の式 (I) :

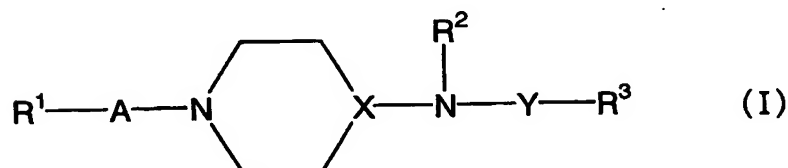


〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CONH-を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用。

15 (6) 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (5) 記載の使用。

(7) 以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CONH-を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物、並びに医薬上許容される担体を含有する、神経栄養因子産生促進のための医薬組成物。

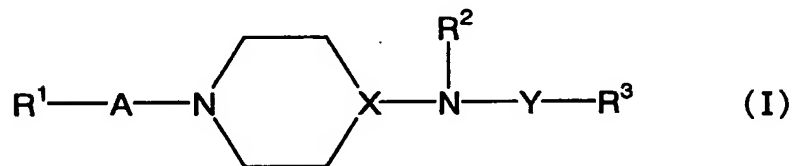
(8) 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (7) 記載の医薬組成物。

(9) 上記 (7) または (8) 記載の医薬組成物、および該医薬組成物を神経栄養因子産生促進の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

(10) 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤。

(11) 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパチー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛からなる群から選ばれる疾患である、上記 (10) 記載の予防・治療剤。

(12) 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CONH-を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、上記 (10) または (11) 記載の予防・治療剤。

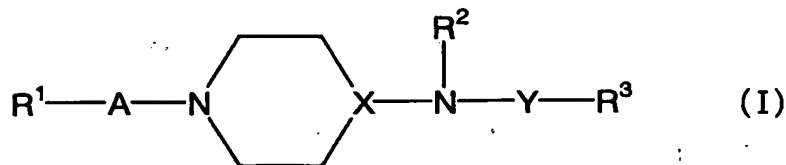
(13) 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (12) 記載の予

防・治療剤。

(14) 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を哺乳動物に投与することを
含む、運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療方法。

(15) 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパチ
一、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛からなる群から選
ばれる疾患である、上記（14）記載の予防・治療方法。

(16) 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式（I）：



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素
環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子また
は低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル
（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—
CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Y
は—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

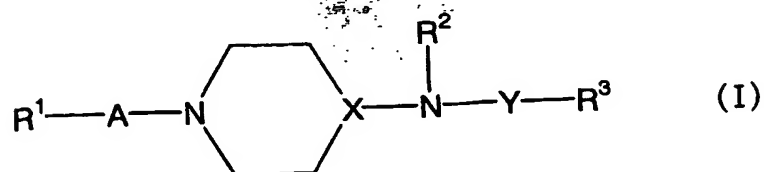
で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、上記（1
4）または（15）記載の予防・治療方法。

(17) 前記式（I）で表される化合物が、N-（4-アセチル-1-ピペラジ
ニル）-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記（16）記載の予
防・治療方法。

(18) 運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤製造のための、神経栄養
因子産生促進作用を有する化合物の使用。

(19) 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパチ
一、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛からなる群から選
ばれる疾患である、上記（18）記載の使用。

(20) 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



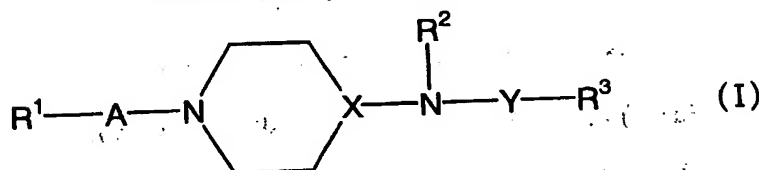
- 〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、 X はNまたはCHであり、 Y は—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕
- で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、上記 (18) または (19) 記載の使用。

(21) 前記式 (I) で表される化合物が、N—(4—アセチル—1—ピペラジニル)—p—フルオロベンズアミド・一水和物である、上記 (20) 記載の使用。

(22) 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物および医薬上許容される担体を含有する運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療用医薬組成物。

- (23) 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパチー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛からなる群から選ばれる疾患である、上記 (22) 記載の医薬組成物。

(24) 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は—

CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CONH-を表す。]

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、上記(22)または(23)記載の医薬組成物。

- 5 (25) 前記式(I)で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、上記(24)記載の医薬組成物。

- 10 (26) 上記(22)～(25)のいずれかに記載の医薬組成物、および該医薬組成物を運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

図面の簡単な説明

- 15 図1は、試験例1の結果を示すグラフであり、培養アストログリアに対するN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物処理後のGDNFの相対的mRNA量の経時変化を示すグラフである。

発明の詳細な説明

国際公開公報WO00/72834には、上記化合物(I)が脳内ソマトスタチンの遊離を促進し、シナプス伝達長期増強作用を発現することによって、痴呆症等の治療剤として使用され得ることが開示されている。

- 20 しかし、上記国際公開公報には、化合物(I)が神経栄養因子産生を促進することならびに運動神経系および末梢神経系疾患の予防または治療剤への適用の可能性については記載も示唆もされていない。

- 25 本発明において「運動神経系および末梢神経系疾患」とは運動神経または末梢神経が障害されることにより引き起こされる疾患を言い、例えば、末梢神経障害(ニューロパチー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛等が挙げられる。

本発明において「神経栄養因子」とは、神経細胞の分化、生存、機能維持およ

び濃度勾配に従う神経突起の伸長等に関与する内因性の因子を言い、例えば、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、インスリン様成長因子 (IGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 等が挙げられる。

5 本発明において「神経栄養因子産生促進作用」とは、生体内での神経栄養因子の産生を促進する作用（ベースラインからの有意な変化）をいう。例えば、RT-PCR等の測定方法を用いて測定した場合には、ある濃度において統計学的に有意な程度の促進を惹起する能力を示す。当該作用によって産生が促進される神経栄養因子としては、上記のGDNF、NGF、BDNF等が挙げられるが、中

10 でも、GDNFが好ましい。
本発明において「神経栄養因子産生促進剤」とは、上記作用を有する薬剤をいう。

上記における「有意」とは、統計学において、ある結果に関する信頼性、または
15 その逆にそのような結果が偶然に起こりうる確率（通常5%以下）を示すことをいう。

当該作用を有する化合物の具体例としては、化合物(I)、その塩、プロドラッグ、溶媒和物が挙げられ、その中でも特にN-(4-アセチル-1-ピペラジ
20 ニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物またはN-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミドが好ましい。

式(I)における各定義を以下に説明する。

本明細書中で用いられる「低級」とは、特に他に明記しない限り、炭素数1～6個を意味する。

「低級アルキル」としては、直鎖または分枝鎖のもの、例えばメチル、エチル、
25 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、これらの中でもメチルが好ましい。

「アリール」としては、フェニル、ナフチル、トリル、キシリル、メシチル、クメニルなどが挙げられ、これらの中でもフェニルおよびナフチルが好ましい。

「アル（低級）アルコキシ」としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロポキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシなどが挙げられる。

「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子または硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含む飽和または不飽和の単環式または多環式基が挙げられる。

- 5 上記「複素環基」の好適な例としては、窒素原子1～4個を含む3～8員、より好ましくは5～6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキサイド、ピリミジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラジニル、テトラゾリルなど；窒素原子1～5個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の飽和複素単環式基、例えば、
- 10 モルホリノ、シドノニルなど；酸素原子1～2個および窒素原子1～3個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど、硫黄原子1～2個および窒素原子1～3個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；硫黄原子1～2個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、チエニルなど；硫黄原子1～2
- 20 個および窒素原子1～3個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど；酸素原子1個を含む3～8員の不飽和複素単環式基、例えば、フリルなど；硫黄原子1～2個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチエニルなど；酸素原子1～2個を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾフラニルなどが挙げられる。

- 25 「シクロ（低級）アルキル」とは、炭素数3～6のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルなどが挙げられる。

「アル（低級）アルキル」としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ベンズヒドリル、トリチルなどが挙げられる。

「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられる。

前記した、低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、複素環基、シクロ（低級）アルキル、およびアル（低級）アルキルは、1～6個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素）で置換されていてもよい。

本発明において「運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤」とは、上記促進作用を有する化合物を有効成分として含有する薬剤であり、予防・治療されるべき運動神経系および末梢神経系疾患としては、神経栄養因子産生を促進することによって、その症状が予防または緩解される疾患であれば特に限定されないが、特に、末梢神経障害（ニューロパチー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛の予防・治療に本発明の薬剤は有効である。

本発明の神経栄養因子産生促進剤、神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤（以下促進剤および予防・治療剤を合わせて本発明の薬剤ともいう）は、直腸投与、吸入、点鼻、点眼、外用（局所）、経口もしくは非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）等の投与、脳髄、脊髄液、脳腔内等の患部への直接投与、または吸入に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤とともに含有する固形、半固形もしくは液状の剤形で投与することができる。

本発明の薬剤はまた、例えば、錠剤、ペレット、トローチ、カプセル、坐剤、クリーム、軟膏、エアゾール、吸入用粉末剤、液剤、乳剤、懸濁剤、その他の使用に適した剤形に用いられる慣用の製薬上許容される実質的に無毒性の担体または賦形剤とともに配合することができる。さらに、必要に応じて助剤、安定化剤、増粘剤、着色料、および香料を配合することもできる。

本発明の薬剤は、当該分野で公知の製剤技術を用いて製造することができる。本発明における神経栄養因子産生促進作用を有する化合物は、必要に応じ、当該分野で公知の方法を用いて、その塩、プロドラッグ、溶媒和物にすることができ、本発明の薬剤は、これら塩、プロドラッグ、溶媒和物を用いて製造することもで

きる。

本発明において「塩」とは、好ましくは、生物学的に許容される通常無毒の塩であり、無機酸付加塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン酸もしくはスルホン酸付加塩（例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等）、酸性アミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩等の酸付加塩が例示される。

10 本発明において「プロドラッグ」とは、好ましくは、生体内において酵素や胃酸等による反応により神経栄養因子産生促進作用を有する化合物に変換する化合物をいう。

本発明において「溶媒和物」とは、例えば、包接化合物（例えば水和物等）である。

本発明の薬剤を哺乳動物（ヒトを含む）に適用する場合、静脈内（輸液に含有させる方法も含む）、筋肉内または経口で投与するのが好ましい。

15 本発明の薬剤は、対象とする症状の経過または状態に、所望の効果を生じさせる量を製剤に少なくとも含有させればよい。

本発明の薬剤の投与量および投与方法は、化合物の種類、予防および／または治療を受けるべき各患者の年齢および条件によっても変動し得るが、例えば、有効成分である化合物（I）の量でいうと、経口投与で患者の体重1kgあたり1
20 日量として0.01～10mgを投与すればよく、前記疾患の予防・治療のためには、1日に1回～数回に分けて投与してもよい。

実施例

以下に実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、これらは本発明の好ましい実施態様を例示するに過ぎず、本発明はこれらにより何ら限定されない。

25 実施例 1

培養アストログリアの調製

アストログリアは、1～2日令のWistar系ラット大腦より調製した。75cm²培養フラスコに播種し、10%牛胎児血清を含むEagle最小必須培

地中で10-14日培養した。その後250rpmで一晩振盪し、アストログリア単層上のミクログリアおよびオリゴデンドログリアを除去した。アストログリアは、0.25%トリプシン(1:400、インビトロジェン社)により分散し、6well plateに播種した。更に7-10日培養し、コンフルエントと
 5 なったものを実験に用いた。

RT-PCRによるmRNAの定量

上記の方法によつて調製した培養アストログリアを無血清のEag1に最小必須培地中で48時間培養した。Total RNAは、AGPC (Acid Guanidinium-Phenol-Chloroform) 法により調製した(Chomczynski P., and Sacchi N.,
 10 Anal. Biochem. 162, 156-159 (1987))。RNA (1 μ g) を逆転写反応後、以下に示すプライマーを用いたPCRにより、GDNFのcDNA断片の増幅を行なった。反応終了後、PCRにより増幅された反応産物をTBE buffer (90mM tris-borate-2mM EDTA) 中、1.5%アガロースゲルで電気泳動し、Vistra Green (biotech 社) を0.01%含
 15 むTBE buffer中で30分間インキュベートした。PCR産物の蛍光強度はFluoro Imager (Molecular Dynamics 社) による画像化後、蛍光バンドをNIH Imageにより定量化した。神経栄養因子のPCR産物量は、cDNAの β -アクチンPCR産物量を用い標準化し、相対的mRNA量を求めた。神経栄養因子産生に対するN-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-
 20 p-フルオロベンズアミド・ニ水和物(以下、被検薬物ともいう。)の作用は、Tukey-Kramer検定により評価した。

《用いたプライマー》

・ β -actin

upper : 5' -gat ggt ggg tat ggg tca gaa gga -3' (配列番号1)

25 lower : 5' -gct cat tgc cga tag tga tga cct -3' (配列番号2)

・ GDNF

upper : 5' -atgaag ttatgg gatgc gt -3' (配列番号3)

lower : 5' -cagggt cagata catcca ca -3' (配列番号4)

上記の β -アクチンのプライマーは、Martres MP. et al., J. Neurochem., 58, 673-679 (1992) にしたがって調製したものをを用いた。また、GDNFプライマーは、Appel E. et al., Neuroreport. 8, 3309-3312 (1997) にしたがって調製したものをを用いた。

5 <結果>

図1に、 β -アクチンPCR産物量を用い標準化した神経栄養因子の相対的mRNA量の経時変化を示す。GDNFのmRNA量は被検薬物処置3時間後より有意な増加を示し、6時間後をピークとする変化を示した。

これらの結果から、被検薬物が、生体内の神経栄養因子産生促進作用を有することがわかった。

配列表フリーテキスト

配列番号1： β -アクチン遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

15 配列番号2： β -アクチン遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

配列番号3：グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

配列番号4：グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)遺伝子を検出するためのPCRプライマーとして作用すべく設計されたオリゴヌクレオチド。

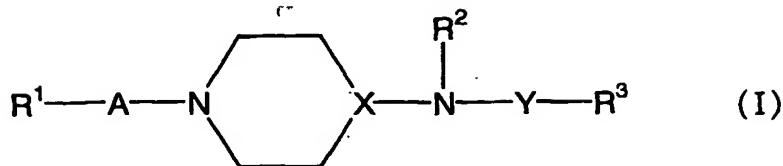
20 産業上の利用可能性

本発明によって神経栄養因子産生促進剤、ひいては末梢神経障害(ニューロパチー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛といった運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療に有用な神経栄養因子産生促進剤が提供
25 される。

本出願は、日本で出願された特願2002-108552を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

請求の範囲

1. 以下の式 (I) :

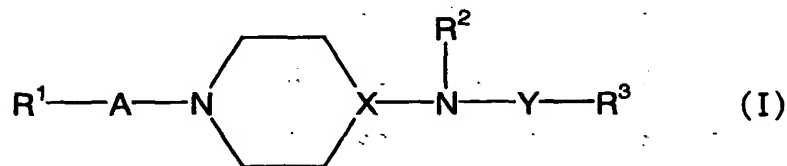


〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または低級アルキレンであり、 X は N または CH であり、 Y は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CONH-$ を表す。〕

10 で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を有効成分として含有する、神経栄養因子産生促進剤。

2. 前記式 (I) で表される化合物が、 $N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド$ ・一水和物である、請求項 1 記載の促進剤。

3. 以下の式 (I) :



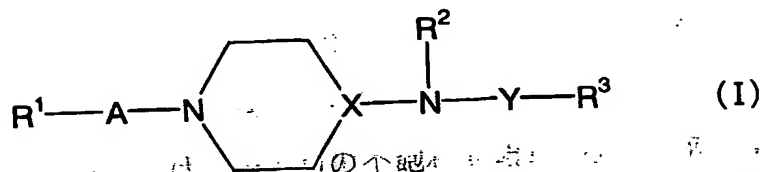
15 〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または低級アルキレンであり、 X は N または CH であり、 Y は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または $-CONH-$ を表す。〕

20 で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物を哺乳動物に投与することを含む、神経栄養因子産生を促進する方法。

4. 前記式 (I) で表される化合物が、 $N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド$ ・一水和物である、請求項 1 記載の促進剤。

ル) -p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 3 記載の神経栄養因子産生を促進する方法。

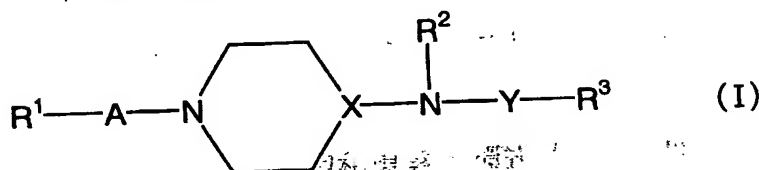
5. 神経栄養因子産生促進剤製造のための、以下の式 (I)：



- 5 〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は -CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、 X はNまたはCHであり、 Y は -CO-、-SO₂-または -CONH- を表す。〕
- 10 で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物の使用。

6. 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 5 記載の使用。

7. 以下の式 (I)：



- 15 〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 A は -CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、 X はNまたはCHであり、 Y は -CO-、-SO₂-または -CONH- を表す。〕
- 20 で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物、並びに医薬上許容される担体を含有する、神経栄養因子産生促進のための医薬組成物。

8. 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 5 記載の使用。

ル) -p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 7 記載の医薬組成物。

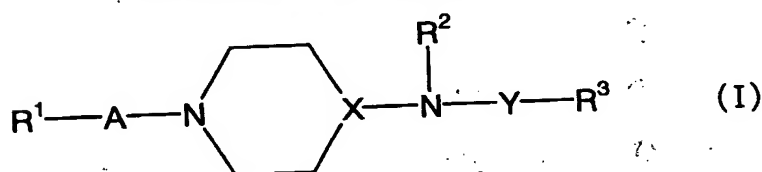
9. 請求項 7 または 8 記載の医薬組成物、および該医薬組成物を神経栄養因子産生促進の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

5 10. 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を有効成分として含有する、運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤。

11. 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害 (ニューロパチー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛からなる群から選

10 ばれる疾患である、請求項 10 記載の予防・治療剤。

12. 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



[式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル (低級) アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子また

15 は低級アルキルであり、 R^3 はシクロ (低級) アルキル、アリールまたはアル (低級) アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは-CO-、-SO₂-または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは-CO-、-SO₂-または-CONH-を表す。]

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、請求項 10 または 11 記載の予防・治療剤。

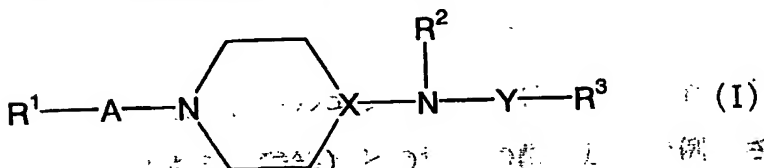
13. 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 12 記載の予防・治療剤。

14. 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物を哺乳動物に投与することを
25 含む、運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療方法。

15. 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害 (ニューロパチ

一、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛からなる群から選ばれる疾患である、請求項 14 記載の予防・治療方法。

16. 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル(低級)アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ(低級)アルキル、アリールまたはアル(低級)アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

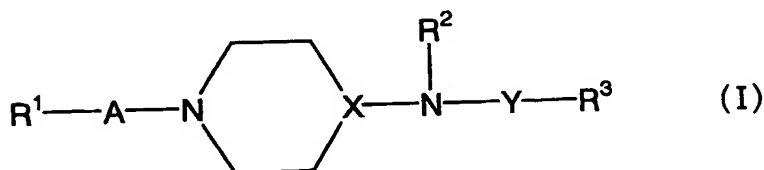
で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、請求項 14 または 15 記載の予防・治療方法。

17. 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 16 記載の予防・治療方法。

18. 運動神経系および末梢神経系疾患予防・治療剤製造のための、神経栄養因子産生促進作用を有する化合物の使用。

19. 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害(ニューロパチー、糖尿病性神経疾患)、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ギランバレー症候群、ハンチントン舞踏病、神経性疼痛からなる群から選ばれる疾患である、請求項 18 記載の使用。

20. 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

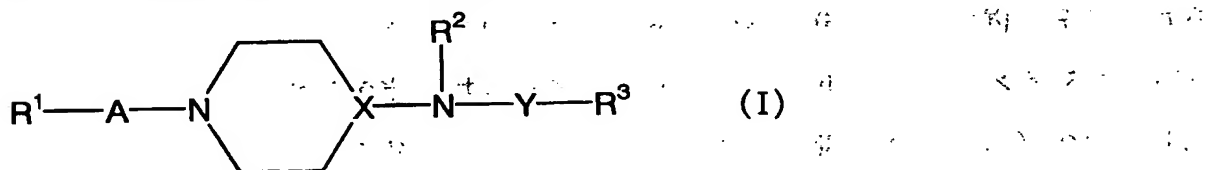
で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、請求項 18 または 19 記載の使用。

21. 前記式 (I) で表される化合物が、N—(4—アセチル—1—ピペラジニル)—p—フルオロベンズアミド・一水和物である、請求項 20 記載の使用。

22. 神経栄養因子産生促進作用を有する化合物および医薬上許容される担体を含む運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療用医薬組成物。

23. 前記運動神経系および末梢神経系疾患が、末梢神経障害（ニューロパチー、糖尿病性神経疾患）、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ギランバレー症候群、ハンチントン舞蹈病、神経性疼痛からなる群から選ばれる疾患である、請求項 22 記載の医薬組成物。

24. 前記神経栄養因子産生促進作用を有する化合物が、以下の式 (I) :



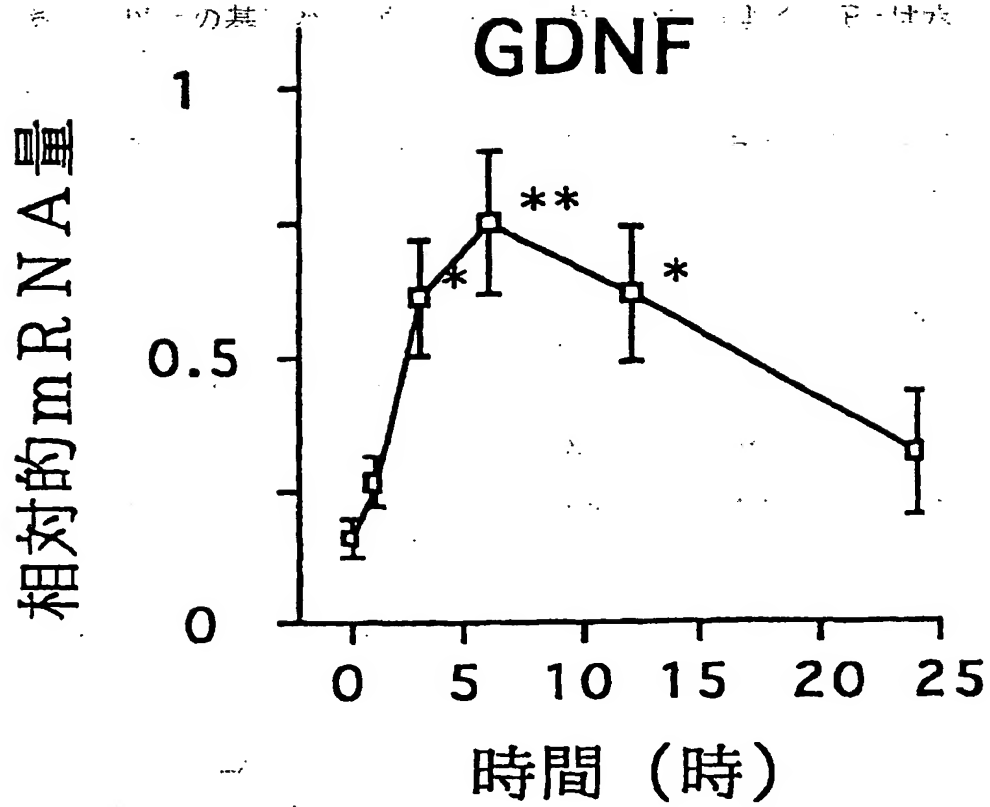
〔式中、 R^1 は低級アルキル、アリール、アル（低級）アルコキシ、または複素環基であり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子または低級アルキルであり、 R^3 はシクロ（低級）アルキル、アリールまたはアル（低級）アルキルであり、以上の基はハロゲンで置換されていてもよく、Aは—CO—、—SO₂—または低級アルキレンであり、XはNまたはCHであり、Yは—CO—、—SO₂—または—CONH—を表す。〕

で表される化合物、その塩、プロドラッグ、または溶媒和物である、請求項 22 または 23 記載の医薬組成物。

25. 前記式 (I) で表される化合物が、N-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-p-フルオロベンズアミド・水和物である、請求項24記載の医薬組成物。

26. 請求項22～25のいずれかに記載の医薬組成物、および該医薬組成物を運動神経系および末梢神経系疾患の予防・治療の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

図 1



SEQUENCE LISTING

<110> Fujisawa Pharmaceutical Corporation Ltd.

<120> Neurotrophic Factor Expression-promoting Agent

<130> 09543

<150> JP 2002-108552

<151> 2002-04-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detecting of beta-actin gene

<400> 1

gatggtgggt atgggtcaga agga

24

<210> 2

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of beta-actin gene

<400> 2

gctcattgcc gatagtgatg acct

24

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) gene

<400> 3

atgaagttat gggatgtcgt

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as PCR primer for detection of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) gene

<400> 4

cagggtcaga tacatccaca

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/495, 45/00, A61P25/00, 25/02, 25/04, 25/14, 43/00, C07D295/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/495, 45/00, A61P25/00, 25/02, 25/04, 25/14, 43/00, C07D295/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/27930 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 July, 1998 (02.07.98), Full text	1, 5, 7, 9-12, 18-20, 22-24, 26
Y	& JP 2001-506580 A & EP 942726 A1 & US 6284760 B & CN 1241943 A	2, 6, 8, 13, 21, 25
Y	WO 98/25914 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 18 June, 1998 (18.06.98), Full text & JP 2000-514460 A & EP 944612 A1 & US 6147079 A & CN 1245495 A & KR 2000057342 A & MX 9905427 A	2, 6, 8, 13, 21, 25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 June, 2003 (23.06.03)

Date of mailing of the international search report
08 July, 2003 (08.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 02-104568 A (Yoshitomi Seiyaku Kabushiki Kaisha), 17 April, 1990 (17.04.90), Full text (Family: none)	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	EP 555149 A1 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO. INC.), 11 August, 1993 (11.08.93), Full text & JP 06-211660 A & US 5589481 A & US 5846977 A & DE 69313316 A	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	EP 1050309 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 08 November, 2000 (08.11.00), Full text & JP 11-217330 A & WO 99/38534 A1 & CA 2319387 A	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	JP 2002-047206 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 February, 2002 (12.02.02), Full text (Family: none)	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
A	EP 436734 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 July, 1991 (17.07.91), & JP 2351304 B & WO 91/01979 A1 & US 5250528 A & GB 8917687 A	1, 2, 5-13, 18-26
P, X	US 2003/0045529 A1 (SHUJI KANENO), 06 March, 2003 (06.03.03), Full text & JP 2003-063992 A	1, 2, 5-13, 18-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04257

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 4, 14-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 3, 4, 14-17 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/495, 45/00, A61P25/00, 25/02, 25/04, 25/14, 43/00, C07D295/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/495, 45/00, A61P25/00, 25/02, 25/04, 25/14, 43/00, C07D295/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/27930 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1998. 07. 02 全文参照	1, 5, 7, 9-12, 18-20, 22-24, 26
Y	&JP 2001-506580 A &EP 942726 A1 &US 6284760 B &CN 1241943 A	2, 6, 8, 13, 21, 25
Y	WO 98/25914 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1998. 06. 18 全文参照 &JP 2000-514460 A &EP 944612 A1 &US 6147079 A &CN 1245495 A &KR 2000057342 A &MX 9905427 A	2, 6, 8, 13, 21, 25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 06. 03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

板本 佳予子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 02-104568 A (吉富製薬株式会社) 1990. 04. 17 全文参照 (ファミリーなし)	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	EP 555149 A1 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.) 1993. 08. 11 全文参照 &JP 06-211660 A &US 5589481 A &US 5846977 A &DE 69313316 A	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	EP 1050309 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) 2000. 11. 08 全文参照 &JP 11-217330 A &WO 99/38534 A1 &CA 2319387 A	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
X	JP 2002-047206 A (大正製薬株式会社) 2002. 02. 12 全文参照 (ファミリーなし)	10, 11, 18, 19, 22, 23, 26
A	EP 436734 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1991. 07. 17 &JP 2351304 B &WO 91/01979 A1 &US 5250528 A &GB 8917687 A	1, 2, 5-13, 18-26
PX	US 2003/0045529 A1 (SHUJI KANENO) 2003. 03. 06 全文参照 &JP 2003-063992 A	1, 2, 5-13, 18-26

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.